

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Os produtos de origem vegetal na inovação farmacológica.

O caso da Oncologia

Inês Aurora Pereira da Silva Lopes

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2017

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Os produtos de origem vegetal na inovação farmacológica:

O caso da Oncologia

Inês Aurora Pereira da Silva Lopes

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Orientador: Prof. Doutora Rita Serrano

2017

RESUMO

O cancro é uma das principais causas de mortalidade a nível mundial com 14.1 milhões de novos casos estimados em 2012. A melhoria no tratamento desta patologia, conjuntamente com outros factores, estão a contribuir para uma redução da mortalidade devido ao cancro em países desenvolvidos. Em 2016, 83% dos fármacos utilizados em Oncologia eram de origem natural directa ou indirectamente (excluindo os medicamentos biológicos e vacinas).

A presente monografia tem como objectivo rever e discutir os fármacos antineoplásicos derivados de plantas, focando-se nos fármacos de origem vegetal que estão actualmente aprovados ou em estudos clínicos de fase I, II ou III.

Actualmente existem quatro grupos principais de fármacos derivados de plantas aprovados e a ser utilizados no tratamento do cancro: os alcalóides da vinca, as podofilotoxinas, os taxanos e as camptotecinas. Recentemente (2012) a FDA (*Food and Drug Administration*) aprovou o uso de um derivado da homoharringtonina, chamado omacetaxina para o tratamento da leucemia mieloide crônica.

Em termos de fármacos de origem vegetal em desenvolvimento clínico existem também vários fármacos em investigação. A combrestatina está em fase de desenvolvimento avançada, a curcumina possui três estudos de fase III, o resveratrol possui estudos de fase I que já foram completados, o gossypol tem 18 estudos de fase II e a rohitukina conduziu à descoberta do modelo farmacóforo de inibidores da CDK e um análogo do triptolide possui dois estudos clínicos de fase I e II.

Podemos concluir que os fármacos de origem vegetal continuam a ter um papel importante para a terapêutica oncológica e a sua inovação, mas há barreiras para que estas alcancem todo o seu potencial.

Palavras chave: cancro, fármacos de origem vegetal, aprovados, estudos clínicos

ABSTRACT

Cancer is one of the main causes of mortality across the world with 14.1 million new cases estimated in 2012. The improvement of treatment and other factors are contributing to a reduction of mortality in the developed countries. In 2016, 83% of the drugs used in oncology had direct or indirect origin from natural products (excluding the biologic treatments and vaccines).

The objective of this research is to review and discuss the oncologic drugs that have an origin in vegetable products, with a focus on the approved drugs and on the drugs with phase I, II or III clinical trials.

Currently there are four main categories of drugs originating from vegetable sources: vinca alkaloids, podophylotoxins, taxans and camptotecines. Recently the Food and Drug Administration has approved a derivate from homoharrigtoin, called omacetaxina, for the treatment of chronic myeloid leukemia.

There are also several drugs under development. A combrestatin is in a late stage development, curcumin has three studies in phase III, resveratrol has studies of phase I completed, gossypol has 18 studies in phase II and rohitukina led to the discovery of a pharmacophore of the inhibitors of cyclic dependent kinase (CDK) and the triptolide has two studies in phase I and II.

Plants are important for cancer treatment and innovation. However several barriers to their full potential still need to be overcome.

Keywords: cancer, drugs with vegetal source, approved, clinical drugs.

ÍNDICE

1. Introdução	1
2. Métodos	4
3. Fármacos antineoplásicos com origem em produtos vegetais	5
3.1. Fármacos aprovados	6
3.1.1. Alcalóides da vinca	6
3.1.2. Taxanos	8
3.1.3. Camptotecinas	10
3.1.4. Homoharringtonina	12
3.1.5. Podofilotoxina	14
3.2. Fármacos em fase de desenvolvimento clínico	16
3.2.1. Combretastatina	16
3.2.2. Curcumina	19
3.2.3. Gossypol	22
3.2.4. Resveratrol	24
3.2.5. Rohitukina	26
3.2.6. Triptolide	28
4. Discussão e Conclusões	30
6. Referências Bibliográficas	32

1. Introdução

O cancro é uma das principais causas de mortalidade a nível mundial. Em 2012 estima-se que globalmente ocorreram 14.1 milhões de novos casos de cancro e 8.2 milhões de mortes devidas a esta patologia. Os países desenvolvidos têm a maior incidência de cancro, de todos os tipos, e de cancro do pulmão, colo-rectal, mama e próstata. A mortalidade devida ao cancro está a diminuir em alguns dos países desenvolvidos, mas a aumentar nos países com baixos ou médios níveis de desenvolvimento. Nos países desenvolvidos, os esforços para diminuir a prevalência de factores de risco, a detecção precoce e a melhoria no tratamento, estão a controlar a taxa de mortalidade devida ao cancro (1). Apesar desta melhoria, nos Estados Unidos estimam-se 1,69 milhões de novos casos de cancro e 595,690 mortes relacionadas com carcinomas em 2016. Na Europa as estatísticas disponíveis estimam 3,45 milhões de novos casos e 1.75 milhões de mortes atribuídas ao cancro em 2012 (excluindo cancro da pele, não melanoma). (2).

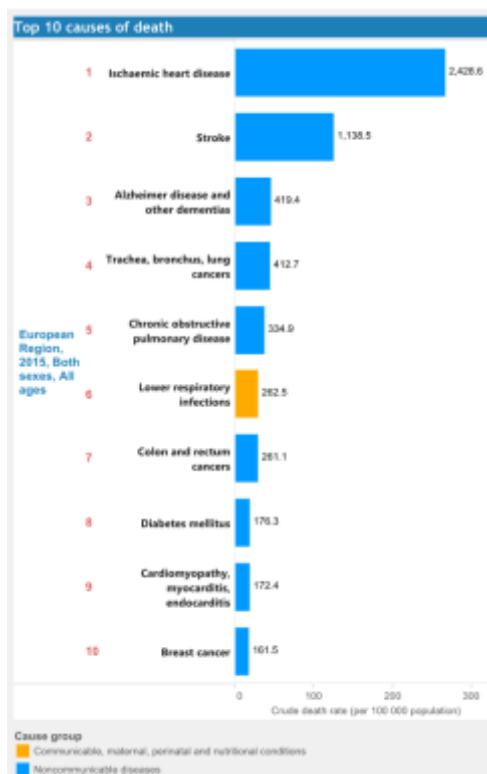


Figure 1: Principais causas de mortalidade na Europa, em 2015.

De acordo com Newman *et.al.*, 2016, entre 1981 e 2014 foram desenvolvidas 174 novas entidades químicas para o tratamento oncológico, em que 136 destas entidades são não biológicas. Destas substâncias, 17 são produtos naturais (N), 1 é um fármaco botânico (NB), 38 são derivadas de produtos naturais (ND), 23 são de síntese química total de novo (S), 13 são de síntese química total, mas descobertos devido a um farmacóforo de origem natural (S*), 20 substâncias que mimetizam um produto natural (NM), com síntese total de novo (S/NM) e 24 que mimetizam um produto natural com síntese química total, mas descobertos devido a um farmacóforo (S*/NM). Em resumo, e conforme sumariado na **Figura 2**, apenas 17% dos fármacos totais utilizados em oncologia são de origem sintética total (S), sendo que 113 (dos 136 fármacos não biológicos são produtos naturais, ou foram desenvolvidos com base em produtos naturais ou mimetizam produtos naturais (3).

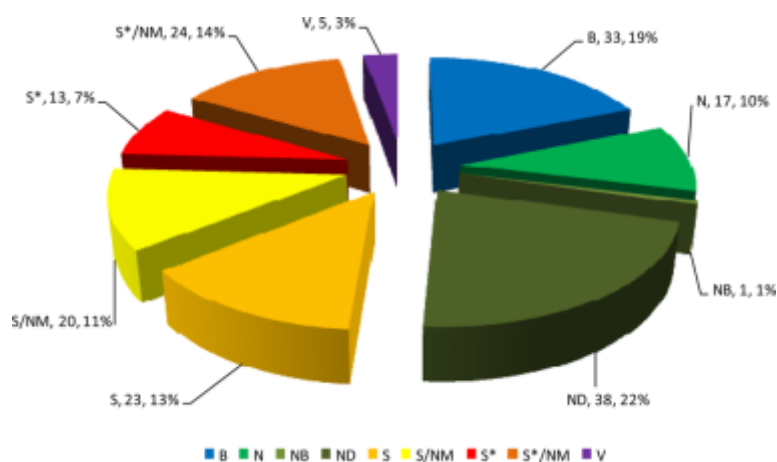


Figure 2: Moléculas não biológicas aprovadas para a terapêutica do cancro entre 1981-2014

A classificação de fármacos de acordo com a sua origem natural tem variadas interpretações e outros autores, como Butler *et al.* (2014) propõem uma classificação mais simples que a de Newman *et al.* 2016. De acordo com estes autores, fármacos com origem em produtos

naturais (NP), incluem apenas moléculas sintetizadas quimicamente e fármacos naturais semi-sintéticos (SS NP) derivadas de produtos naturais, em que a molécula de origem natural sofreu alterações à sua estrutura química (4). Este autor analisou 100 moléculas e 33 anticorpos não conjugados que estão a ser avaliados em estudos clínicos em diversas áreas terapêuticas e concluí que 50 das 100 moléculas a serem avaliadas ainda são de NP ou SS NP.

Sendo que mais de 60% dos fármacos oncológicos deriva directa ou indirectamente de fontes naturais (5) provavelmente os produtos de origem natural terão ainda um papel relevante na inovação terapêutica em Oncologia.

No entanto, entre 1997 e 2007 não foi aprovado nenhum fármaco com origem num produto natural para o tratamento do cancro e que a indústria farmacêutica dirigiu os seus investimentos para o desenvolvimento de moléculas de síntese química e anticorpos que têm como alvo proteínas específicas para cada tipo de cancro e doente. Nos últimos anos a descoberta do mecanismo de evasão imunitária do tumor -imuno *check-points* levou ao desenvolvimento de terapêuticas, como por exemplo receptores antigénicos quiméricos (CAR-T), vacinas oncolíticas (talimogene laherparepvec) e anticorpos monoclonais que actuam em proteínas envolvidas no mecanismo de evasão imunitário.

A presente monografia tem como objectivo rever e discutir os fármacos oncológicos derivados de plantas, focando-se nos fármacos de origem vegetal (mesmo que a sua síntese seja química) que estão actualmente aprovados ou em estudos clínicos de fase I, II ou III.

2. Métodos

Foram efectuadas várias pesquisas literárias com o objetivo de identificar fármacos oncológicos com origem em produtos vegetais. Foram incluídos fármacos aprovados e fármacos em vias de desenvolvimento clínico com estudos clínicos de fase I, II ou III.

As principais fontes utilizadas foram o PubMed, a B-on, o Sciencedirect e o Google Scholar. Foram pesquisados os conceitos: “plant drug development cancer”, “natural products cancer”, “plants in cancer treatment” e “drug sources in plants”.

As bibliografias dos artigos encontrados foram analisadas para pesquisas posteriores. A pré-selecção foi efectuada através da leitura dos resumos dos artigos, à qual se seguiu a leitura na íntegra dos seleccionados.

3. Fármacos antineoplásicos com origem em produtos vegetais

A investigação de fármacos antineoplásicos derivados especificamente de plantas começou na década de 50 com a descoberta dos alcalóides da vinca isolados a partir de espécies do género *Podophyllum*. Na década de 60 o *National Cancer Institute* (NCI) iniciou um programa de triagem de plantas, com foco nas plantas de regiões temperadas. Este programa permitiu o desenvolvimento de fármacos citotóxicos, como os taxanos e as camptotecinas (5). Actualmente existem quatro grupos principais de fármacos derivados de plantas a ser utilizados no tratamento do cancro: os alcalóides da vinca, as podofilotoxinas, os taxanos e as camptotecinas. Estas substâncias actuam ao nível da tubulina ou das topoisomerases (6). Recentemente (2012) a FDA aprovou o uso de um derivado da homoharringtonina, chamado omacetaxina para o tratamento da leucemia mieloide crónica. A omacetaxina inibe a síntese proteica e induz a apoptose celular. Na secção que se segue pretende-se rever os fármacos de origem vegetal actualmente aprovados em Oncologia,

3.1. Fármacos aprovados

3.1.1. Alcalóides da vinca

Descoberta: Os alcalóides da vinca foram originalmente extraídos das folhas da vinca-de-Madagascar (*Catharanthus roseus* G. Don.) em 1950 (7). Os extractos desta vinca foram inicialmente investigados como antidiabéticos devido à sua utilização tradicional. Durante esta investigação, os extractos causaram granulocitopenia em consequência da supressão da medula óssea e foram por isso avaliados em modelos de leucemias e linfomas. Investigações subsequentes levaram ao isolamento da vinblastina e da vincristina (8).

Moléculas análogas: A vinblastina e vincristina foram aprovados pela FDA na década de 60. Vários análogos foram subsequentemente desenvolvidos, como por exemplo a vinorelbina, vindesina e vinflunina.

Mecanismo de acção: Estes fármacos têm acção anti mitótica devido à sua interacção com a tubulina.

Indicações: Actualmente existem quatro alcalóides da vinca utilizados na pratica clínica: Vinblastina, Vinorelbina, Vincristina e o mais recente o Vinflumine. A Vinblastina é frequentemente utilizada associada a outros agentes antineoplásicos e está indicada na doença de Hodgkin generalizada, linfomas não Hodgkin, micose fungóide (em estadios avançados), carcinoma do testículo, sarcoma de Kaposi, doença de Letterer-Siwe (histiocitose), coriocarcinoma resistente a outros agentes quimioterapêuticos e carcinoma da mama que não responde a outras terapêuticas (9). A Vinorelbina tem indicação para o carcinoma do pulmão de não pequenas células e carcinoma da mama localmente avançado e metastático (10). A Vincristina está indicada normalmente em associação com outros

fármacos, ser empregue no tratamento da leucemia em fase aguda, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, carcinoma da pequena célula pulmonar (rabdomyosarcoma, osteosarcoma, e sarcoma de Ewing), purpura trombocitopénica idiopática, carcinoma cervical, neuroblastoma, tumor de Wilms e carcinoma da mama, metastizado (11). Mais recentemente foi aprovado na Europa um novo alcaloide da vinca (Vinflunina) para o tratamento do carcinoma avançado ou metastático de células de transição do trato urinário após a falha prévia de um regime contendo platina (12).

3.1.2. Taxanos

Descoberta: Os taxanos foram originalmente descobertos através do programa de triagem do *National Cancer Institute* (NCI) na década de 60. O paclitaxel foi isolado a partir da casca da árvore *Taxus brevifolia* Nutt. (Taxaceae) e demonstrou elevada actividade anticancerígena *in vitro*. Em 1977 iniciaram-se estudos pre-clínicos, no entanto a investigação do Taxol foi interrompida durante uma década, devido à sua actividade média *in vivo* em modelos de células de leucemia, à sua baixa solubilidade em água, ao baixo rendimento da extracção a partir de *Taxus brevifolia* e a uma estrutura química complexa que dificultava a sua síntese química. As investigações do Taxol só foram retomadas quando este demonstrou uma forte actividade em células B16 de melanoma murino resistentes num painel de xeno-enxertos de tumores sólidos. Posteriormente ao NCI atribui à Bristol-Meyers Squibb os direitos para desenvolver o Taxol. O Taxol® é actualmente conhecido como paclitaxel (13).

Moléculas análogas: Paclitaxe, docetaxel e cabazitaxel.

Mecanismo de acção: O paclitaxel liga-se ao lúmen interior do domínio beta-tubulina e estabiliza os microtúbulos da tubulina, impedindo a sua despolimerização e por isso inibindo a mitose celular.

Indicações: O paclitaxel foi aprovado em 1992 pela FDA para o tratamento do cancro metastático do ovário. O paclitaxel encontra-se actualmente indicado: em monoterapia para o tratamento do carcinoma da mama metastático em doentes que falharam a terapêutica de

primeira linha, em associação com a gemcitabina para o tratamento de primeira linha de doentes adultos com adenocarcinoma metastático do pâncreas e em associação com carboplatina para o tratamento de primeira linha do cancro do pulmão de não-pequenas células que não são candidatos a cirurgia potencialmente curativa e/ou radioterapia (14). O docetaxel está indicado no cancro da mama, em combinação com outros fármacos, no cancro do pulmão de não-pequenas células, no cancro da próstata, no adenocarcinoma gástrico e no cancro da cabeça e pescoço (15). A Cabazitaxel foi aprovado em 2011 e está indicado, em combinação com a prednisona ou a prednisolona, no tratamento do cancro da próstata metastático residente à castração e previamente tratado com docetaxel (16).

3.1.3. Camptotecinas

Descoberta: A 20-(s)- camptotecina (CPT) é um alcaloide e foi descoberto e isolado por Wall e Wani em 1966 a partir da casca de *Camptotheca acuminata* Decne, conhecida com a Árvore Chinesa da Felicidade (17). Esta planta já era utilizada como um remédio natural contra o cancro na Medicina Tradicional Chinesa e os seus extractos vegetais demonstraram actividade anti-tumoral *in vitro* e *in vivo* (em modelos de leucemia em ratos). No entanto a CPT possuía uma fraca estabilidade, baixa solubilidade e efeitos adversos imprevisíveis. O seu mecanismo de acção era desconhecido e apesar da sua forte actividade anti-tumoral do carcinoma gástrico, em 1972 os estudos clínicos de fase II foram cancelados devido aos seus efeitos adversos de mielosupressão, vômitos, diarreia e doença cística hemorrágica. Na década de 80, quando as DNA topoisomerasas 1 (TOP 1) foram identificadas e o mecanismo de acção da CPT foi esclarecido, retomou-se a investigação da CPT e foram descobertas outras fontes naturais desta substância (*C. acuminata*, *Nothapodytes nimmoniana*, *N. foetida*, *Tabernaemontana heyneana*, *Chonemorpha grandiflora*, *Ophiorrhiza pumila* e *O. rugosa* var. *prostrata*). Subsequentemente foram realizados estudos de relação estrutura-atividade (SAR) e descobriram-se derivados semi-sintéticos e derivados sintéticos eficazes e hidrossolúveis (17) .

Moléculas análogas: Actualmente existem três fármacos aprovados derivados da CPT, o Irinotecano e o Topotecano e o Belotecano (apenas aprovado na Coreia do Sul). Outros análogos do CPT encontram-se em ensaios clínicos.

Mecanismo de acção: O CPT e os seus derivados bloqueiam a DNA Topoisomerase 1. A DNA Topoisomerase 1 medeia a clivagem da cadeia dupla de DNA e a sua replicação. A CPT e os seus análogos forma um complexo, não covalente, entre a TOP 1 e as cadeias de

DNA e impedem a religação das cadeia de DNA, levando à quebra do DNA em cadeia dupla e a morte celular. As células cancerígenas possuem uma concentração mais elevada de TOP 1 e como tal são mais sensíveis ao CPT (17).

Indicações: O topotecan esta indicado em monoterapia no carcinoma metastático do ovário e recidiva do cancro do pulmão de pequenas células e em associação com cisplatina no carcinoma recorrente do colo do útero (18). O Irinotecano está indicado no cancro colorectal avançado e combinação com 5-fluorouracilo (5-FU) e ácido folínico (FA), em combinação com o Cetuximab está indicado para o tratamento de doentes com cancro colorectal metastático e em combinação com 5-FU, FA e Bevacizumab está indicado como tratamento de primeira linha para doentes com carcinoma metástico do cólon ou do recto. O Irinotecano em combinação com a Capecitabina, com ou sem o Bevacizumab, está indicado como tratamento de primeira linha para doentes com carcinoma colorectal metastático (19). O Belotecano está aprovado no tratamento do carcinoma do ovário e no tratamento do carcinoma pulmonar de não pequenas células (20).

3.1.4. Homoharringtonina

Descoberta: O género *Cephalataxus* possui nove espécies concentradas sobretudo na China e o género *Cephalotoxus fortunei* é utilizada na medicina popular Chinesa como anti-inflamatório e antiparasitário. A homoharringtonina (HHT), a harringtonina, isoharringtonina e a dioxiharringtonina são alcaloides presentes na *Cephalotoxus harringtonia* e foram descritos pela primeira vez em 1969 por Powell *et al.*. Investigadores Chineses confirmaram a acção anticarcinogénica na leucemia mieloide aguda (LMA), na leucemia mieloide crónica (CMA), utilizando na maior parte dos estudos misturas racémicas da HHT e de harringtonina. Estes dados levaram a que estes alcaloides fossem investigados sob a tutela do Programa de Estudos Clínicos do *National Cancer Institute* nos Estados Unidos durante a década de 80. Os estudos clínicos realizados nos Estados Unidos utilizavam formulações purificadas de HHT, visto que esta era extraída em maior concentração da sua fonte natural, a *Cephalotoxus harringtonia*. Estes estudos confirmaram a eficácia do HHT em estudos clínicos, não só na LAM, mas também na leucemia mieloide crónica. Apesar da eficácia demonstrada no tratamento da leucemia, a HHT acabou por ser fornecida pelo Nacional Cancer Institute até 1996. Posteriormente, foi atribuída uma licença à American Bioscience para o desenvolvimento futuro da HHT, o que acabou por não resultar em nenhum progresso. Só em 1998, uma outra empresa chamada OncoPharma, sintetizou e patenteou um análogo semi-sintético da HHT (omacetaxina). Este semi-síntese envolve a extracção da cefalotaxina das folhas de *Cephalotoxus harringtonia* e a sua esterificação (21).

Moléculas análogas: Homoharringtonina e Omacetaxina.

Mecanismo de ação: A HHT inibe a tradução proteica, ao interagir com o sítio A do ribossoma. A HHT com o RNA transfere a que é responsável por transportar os aminoácidos. A HHT inibe a síntese proteica preferencialmente das proteínas com um tempo de semi-vida curto, com regiões não traduzidas (5' UTS) ricas em sequências G/C e estrutura tridimensionais complexas (como por exemplo o oncogene c-myc, Mcl-1). A HHT e a omacetaxina induzem uma diminuição das proteínas de semi-vida curta em células malignas hematológicas e provavelmente por isso induzem apoptose celular. A HHT desregula o c-Myc, Mcl-1, Cyclin D1, Beta Catenina e Bcr-Abl e induz a inibição da viabilidade celular e a apoptose de células leucêmicas (21).

Indicações: Em 2012 a FDA aprovou o uso do omacetaxina na leucemia mieloide crônica, em doentes resistentes aos inibidores da tirosina quinase (21). Na China a HHT está também aprovada para o tratamento da leucemia mieloide aguda e crônica (22).

3.1.5. Podofilotoxina

Descoberta: As podofilotoxinas (PTOX) foram isolada a partir de um extracto etanólico da resina do género *Podophyllum* (família *Berberidaceae*). Estas plantas existem nos Himalayas (*Podophyllum emodi* Wall.) e na America (*Podophyllum peltatum* Linnaeus) e ambas eram utilizadas pelas populações nativas como catárticos e anti-helmínticos. A Podofilotoxina já havia sido descrita em 1880, mas só em 1940 se descobriu o seu poder terapêutico ao curar condilomas. As podofilotoxinas pertencem à classe dos lignans porque contêm uma estrutura 2,3-dibenzilbutano. No início da década de 50 o departamento de investigação farmacêutica da Sandoz, isolou a podofilotoxina glicosada e outros derivados da PTOX. As investigações dos derivados do *Podophyllum* continuaram e em 1963 os primeiros extractos do *Podophyllum* foram utilizados para tratamento do cancro. Em 1966 foi sintetizado o análogo semi-sintético do etoposido e em 1983 o etoposido foi aprovado pela FDA no tratamento do cancro testicular (23).

Moléculas análogas: etoposido e teniposido estão aprovados no tratamento do cancro.

Mecanismo de acção: Inibição da enzima topoisomerase II e previne a união das cadeias duplas de DNA.

Indicações: O etoposido está indicado no tratamento do cancro das células pequenas do pulmão e do carcinoma testicular não seminomatoso, na leucemia mielomonocítica aguda e na leucemia mielocítica (LMA, FAB subtipo M4 ou M5) como parte da terapia de combinação após falha na quimioterapia de indução (24) . O teniposido (que actualmente tem a sua autorização de comercialização em Portugal revogada) está indicado no tratamento de linfomas malignos, doença de Hodgkin, leucemia aguda

linfoblástica de alto risco em adultos e crianças, tumores cerebrais malignos (glioblastoma, ependimoma, astrocitoma), carcinoma da bexiga, neuroblastoma e outros tumores sólidos infantis, usualmente em poliquimioterapia

3.2. Fármacos em fase de desenvolvimento clínico

Na secção seguinte pretende-se apresentar os principais fármacos de origem vegetal que estão actualmente em vias de desenvolvimento com estudos de fase I, II ou III.

3.2.1. Combretastatina

Descoberta: As combretastinas são um grupo de agentes anti-mitóticos isolados a partir da casca de um árvore Sul Africana, de nome científico *Combretum caffrum* (Eckl. & Zeyh.) Kuntze. Esta família de arbustos e árvores são utilizadas tradicionalmente continente Africano e na Índia. Em 1979 Pettit *et al.* isolaram uma serie de fenantrenos, dihidrofenantrenos e stilbenos e bibenziles a partir da arvore *Combretum caffrum*. Um dos stilbenos era a Combrestatina. Em 1988, 17 análogos da Combrestatina haviam sido isolados e caracterizados. Entre estes realçaram-se a Combrestatina A-1 e a A-4, substancias estas que inibiam o crescimento celular e a polimerização da tubulina. A molécula de combretastina tem uma estrutura simples e como tal foi fácil sintetizar vários análogos desta molécula. Vários análogos foram sintetizados com a intenção de aumentar a potência das combrestatinas, através de substituições do anel B e de forma a aumentar a sua estabilidade (Combrestatina A-1 e A-4 são activos em isómeros cis e isomerizam facilmente na presença de luz, ácidos e calor) efectuaram-se modificações dos alcenos e solubilizaram-se com a síntese de sais de amônia, potássio e fosfato de sódio. As moléculas que avançaram para estudos clínicos foram o difosfato de combrestatina A-1 e o fosfato de combrestatina A-4 (25).

Mecanismo de ação: As combrestatinas estão a ser investigadas sobretudo pela sua actividade disruptiva a nível da vascularização tumoral (ou VDA de *Vascular disrupting agents*). Estas substâncias são activas em concentrações dez vezes inferiores a dose máxima tolerada e têm um actividade preferencial na região da vasculatura mais desenvolvida e como tal são activos em carcinomas mais avançados. A combretastatina A4 causa uma diminuição acentuada do fluxo sanguíneo durante 24 horas (26). Estas substâncias parecem possuir outros mecanismos de citotoxicidade tumoral adicionais ao de acção disruptiva da vascularização tumoral (25) .

Moléculas análogas: Combrestatina A-1 difosfatada (CA1P) e combrestatina A-4 (CAP-4)

Estudos clínicos (27): A combrestatina A-1 difosfatada (CA1P) possui um estudo de fase 1 no tratamento da leucemia mieloide aguda ou em síndromas mielodisplásicos e um outro estudo clinico fase 1b/2 na mesma indicação, mas em combinação com citarabina.

A **combrestatina A-4 (CAP-4)** apresenta resultados bastante promissores no cancro do ovário em combinação com quimioterapia ou em combinação com fármacos anti-angiogênicos.

Cancro do ovário: Em associação com quimioterapia no cancro do ovário avançado (26)

- Cancro do ovário avançado recorrente:
 - Estudo de Fase II, com 107 doentes randomizados para receber CAP4 com bevacizumab (Avastin®) - que é um farmaco anti- angiogênico - ou apenas bevacizumab. O endpoint primário foi atingido com um aumento da sobrevivência livre de progressão (SLP) para a combinação de CAP4 mais bevacizumab (7.3

meses vs. 4.8 meses). A sobrevivência média preliminar também foi melhorada. Não se observaram efeitos adversos graves com esta combinação.

- Estudo de fase 1b/2 (PAZOFOS) também no cancro do ovário avançado, em associação com pazopanib, actualmente a recrutar doentes e com a Fase 1b de escalada de doses concluída.
- Cancro do ovário resistente à platina:
 - Estudo de fase 2/3 (FOCUS) é um estudo duplo-cego randomizado que pretende avaliar se a CAP4 melhora a sobrevivência livre de progressão, quando combinado com bevacizumab ou quimioterapia.

3.2.2. Curcumina

Descoberta: A curcumina é um polifenol presente no rizoma da *Curcuma longa* L., pertencente à família Zingiberaceae e tem uma longa história de utilização na medicina tradicional chinesa, na cozinha asiática, como corante, e também no fabrico de cosméticos. A medicina Indiana tradicional - Ayurveda - continua a utilizar a pasta de curcuma nas mais variadas situações, como infecções oculares, feridas, problemas respiratórios, pós-parto e alterações gástricas. A curcumina foi isolada pela primeira vez em 1842 por Vogel e a sua estrutura química foi caracterizada por Lampe e Milobedeska in 1910. Os extractos típicos de *Curcuma longa* L. contêm as estruturas apresentadas na **Figura 2**.

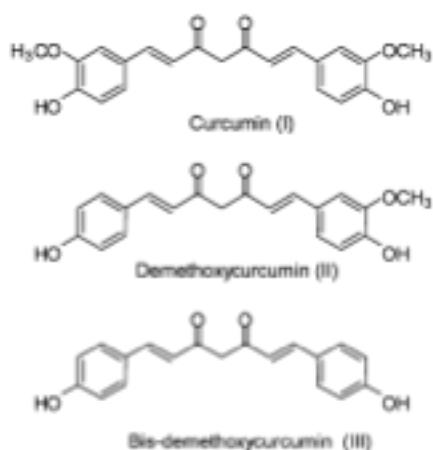


Figura 2: Estrutura química da curcumina I, II e III.

Mecanismo de acção: Existem vários estudos que documentam a actividade da curcumina *in vitro* e *in vivo* que estabelecem a curcumina como preventiva do cancro, como quimoterapêutica, como capaz de aumentar a resposta a fármacos anti-neoplásicos, na radioterapia a curumina aumenta a resposta das células cancerígenas e a inibe a angiogénese e a metastização (28). O mecanismo de acção da curcumina é bastante complexo pois esta actua como moderadora de várias cadeias de sinalização, conforme pode ser visualizado na **Figura 3**.

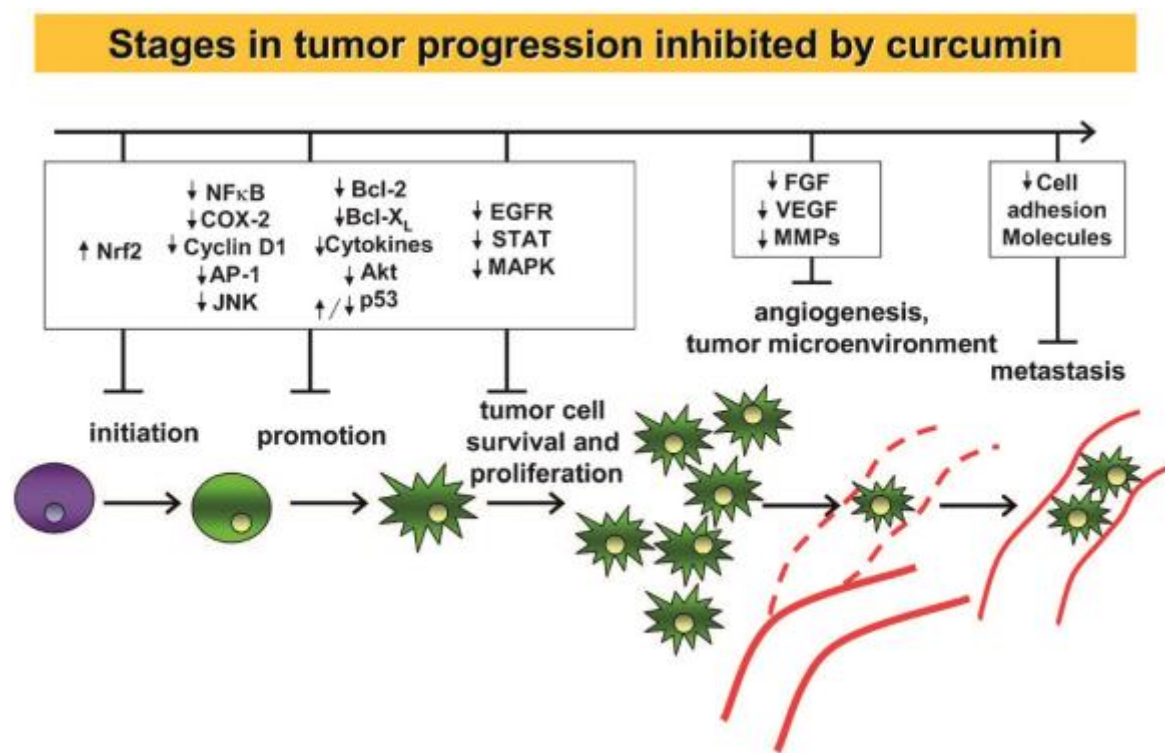


Figura 3: Fases de progressão tumular que são inibidas pela curcumina e a sua actuação diversas vias de sinalização.

Em termos do mecanismo de acção é importante acrescentar que a biodisponibilidade da curcumina é baixa, esta molécula possui uma solubilidade baixa em água e é degradada em pH alcalinos. Devido a estas características foram também desenvolvidos lipossomas de

curcumina e formulações específicas para ultrapassar o problema da estabilidade e solubilidade da curcuma.

Estudos clínicos: Em termos de estudos clínicos de fase I, foi possível concluir que a dose de 8000 mg por dia, por via oral de curcumina é segura em humanos e neste estudo em doentes com cancro demonstrou uma melhoria histológica em alguns dos doentes (29). Outro estudo não-randomizado, não oculto, com 25 doentes com carcinoma do pâncreas aos quais foi administrada curcumina oral, resultou em um doente com doença estabilizada durante 18 meses e outro com regressão do tumor (30). Um outro estudo no cancro do pâncreas (n=28) com endpoint primário de avaliação da segurança e a viabilidade de administração de 8 gramas orais de curcumina, atingiu o endpoint primário com uma aderência à terapêutica média de 100% (31). Actualmente encontram-se registados nos Estados Unidos 9 estudos clínicos de fase I, 8 estudos clínicos de fase II e 3 estudos clínicos de fase III com curcuma para o tratamento do cancro colo rectal, cancro da cabeça e pescoço e no cancro cervical, miólema múltiplo, cancro do pâncreas, mielo displasias, cancro avançado da cabeça e pescoço, cancro cervical, cancro da boca e cancro biliar entre outros (32).

3.2.3. Gossypol

Descoberta: O gossypol é um sesquiterpeno produzido pelo espécies do género *Gossypium* (Familia Malvaceae) ou algodoeiro. Esta substância está presente nas glândulas pigmentares do algodoeiro. O gossypol tem um papel importante na defesa da planta do algodoeiro contra insectos (33). A descoberta do gossypol está relacionada com a identificação de uma família de oncogenes chama *bcl-2* e que é expressa em quantidades mais elevadas em células tumorais. Estes oncogenes inibem a apoptose celular e em associação com outros oncogenes (ex. *c-myc*) são responsáveis pela promoção de carcinogénese. Existem varias proteínas resultantes da expressão do oncogene *bcl-2* e estas possuem um domínio BH3 que pode ser activado e induzir apoptose celular. Desta descoberta resultou um interesse em moléculas e péptidos que actuem ao nível do domínio BH3. O gossypol foi identificado num programa de triagem de elevada frequência de produtos naturais e vários análogos seus foram posteriormente desenvolvidos (34).

Mecanismo de acção: O gossypol actua ao nível do domínio BH3 e inibem proteíns anti-apoptose ou ligando-se e activando directamente múltiplos domínios de proteínas pro apoptose, como por exemplo a Bax (34). Estudos mais recentes indicam que o gossypol possui também outros mecanismos de acção, como indução da autofagia, necrose celular, modulação do ciclo celular e das vias de sinalização (35)

Moléculas análogas: O gossypol utilizado é o enantiómero (-) e as moléculas derivadas do gossypol são o apogysopol, apogossypolona, sabutoclax, BI97D6, TW37 (34), conforme ilustrado na **Figura 4**. Mais recentemente, foi sintetizada uma nova molécula a partir do

gossypol, chamada Ch282-5. Existem outras moléculas análogas que são de síntese química, com vários estudos clínicos a decorrer e uma outra molécula derivada do Streptomices, chamada maritoclax.

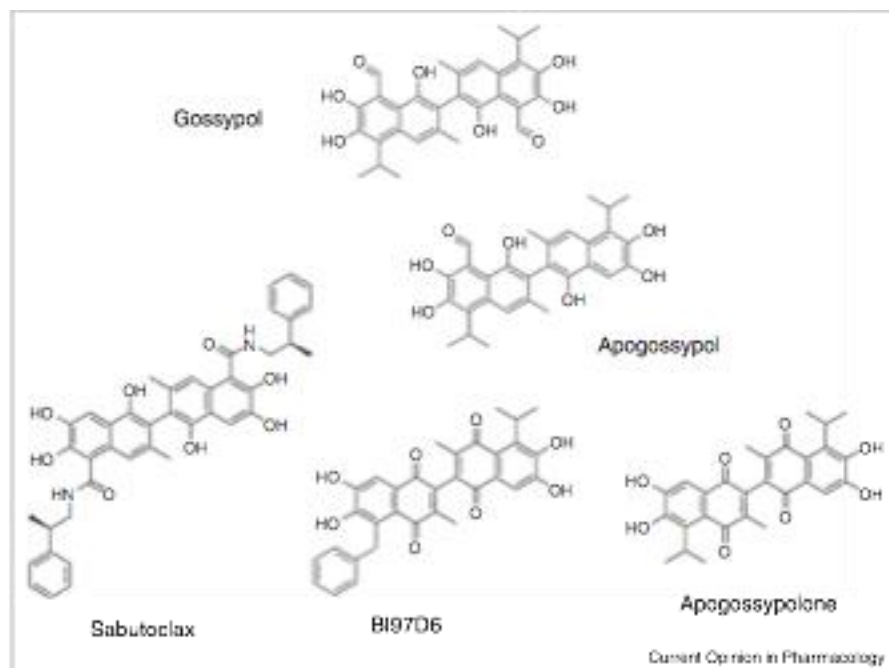


Figura 4: Estrutura química do gossypol e seus derivados (34)

Estudos clínicos: Os estudos pre-clínicos do gossypol apresentaram resultados bastante promissores. No entanto, os estudos clínicos no cancro de células pequenas do pulmão refratário após relapso e na ablação androgénica no cancro da próstata, não demonstram qualquer evidencia da sua eficácia. Um outro estudo mais recente, no cancro de celular não pequenas do pulmão com a mutação EGFR T790M demonstrou um aumento da sensibilidade ao gefitinibe, nos doentes tratados com AT-101 (36). No clinicaltrials.gov existem no momento 18 estudos clínicos de fase II com gossypol no cancro do pulmão, próstata, da laringe, e no carcinoma adenocortical, gioblastoma, cancro esofágico, cancro da cabeça e pescoço, mieloma, leucemia linfocítica crônica e linfoma. A maior parte destes

estudos foi concluída e mais resultados sobre a segurança e eficácia do gossypol são aguardados (32).

3.2.4. Resveratrol

Descoberta: O resveratrol é um 3,5,4'-trihidroxi-trans stilbeno presente em varias espécies, como na videira (*Vitis vinifera* L.; Vitaceae), amoreira (*Morus alba* L.; Moraceae) e amendoim (*Arachis hypogaea* L.; Fabaceae) (37). A fonte natural com maior concentração de resveratrol é a *Polygonum cuspidatum* (Japanese knotweed). Esta planta tem sido utilizada desde há centenas de anos na medicina tradicional asiática para tratar a inflamação. O resveratrol faz parte da uma mistura de ervas medicinais chamada darakchasava utilizada na medicina Ayurvedica. Esta molécula foi isolada pela primeira vez em 1940 por Michio Takaoka, a partir das raízes da planta de *Veratrum grandiflorum*. Actualmente a maior parte do resveratrol é isolado a partir do *Polygonum cuspidatum* usando cromatografia de elevada velocidade e contra corrente (*high-speed counter-current chromatography*).

Moléculas análogas: Não existem moléculas análogas do resveratrol em desenvolvimento clínico.

Mecanismo de acção: O resveratrol inibe o crescimento de células cancerígenas, induz apoptose celular ao activar o p53, inibe a ciclooxigenase e as enzimas do citocromo 450, e activa a proteína quinase AMP-activada. O resveratrol também parece aumentar a sensibilidade das células cancerígenas aos fármacos citotóxicos (37). Um dos maiores desafios para o desenvolvimento do resveratrol como agente terapêutico está relacionado com a sua baixa biodisponibilidade, devido à sua rápida metabolização em glucorinido e metabolitos sulfatados.

Estudos clínicos: Vários estudos *in vitro* e *in vivo* desenvolvidos, sobretudo nos últimos 15 anos, demonstram que o resveratrol possui potencial preventivo e terapêutico do cancro (38). Vários estudos indicam que o resveratrol pode ser útil em combinação com outros fármacos no tratamento do cancro e conforme ilustrado na **Figura 5**, existem varias estratégias de combinação com outras moléculas preventivas do cancro, combinações com fármacos utilizados no tratamento do cancro e também a utilização do resveratrol na sua forma natural (38).

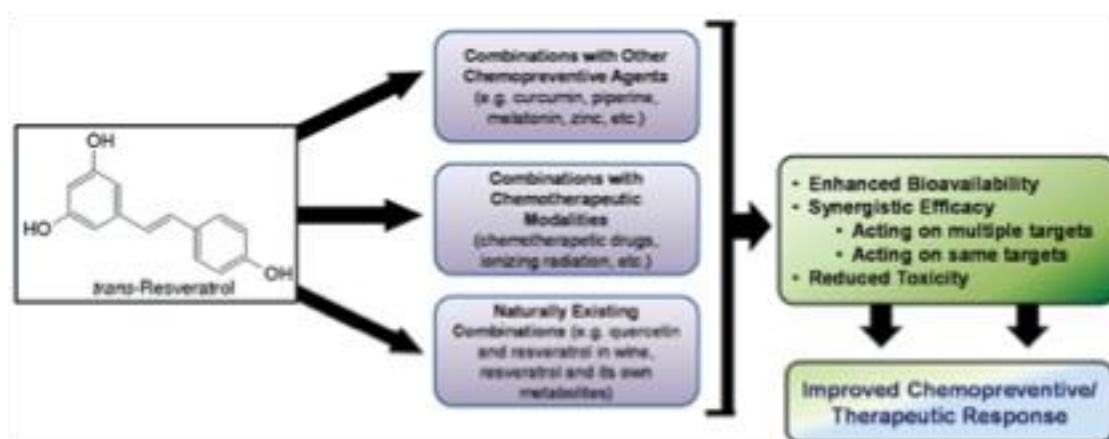


Figura 5: Estratégias combinatórias para a utilização de resveratrol no cancro.

O único estudo de fase II actualmente publicado em clinicaltrials.gov é um estudo para o tratamento de linfangioleiomiomatose. Existem 4 estudos de fase I no tratamento e prevenção do cancro do colo, tumores sólidos e carcinoma hepático também publicados no clinicaltrials.gov, sendo que todos eles foram completados. A dose de 5 gramas de resveratrol por dia parece ser segura (39) e o resveratrol quando administrado em doses de 0.5-1.0g a doentes com cancro colorectal reduzir a proliferação de células tumorais em 5% quando comparado com placebo (40).

3.2.5. Rohitukina

Descoberta: A rohitukina foi isolada inicialmente a partir de *Amoora rohituka* (Roxb.) e posteriormente a partir de *Dysoxylum binectariferum* Hiern (ambas plantas da família Meliaceae). A rohitikina é um alcalóide cromone e a sua actividade anti-inflamatória e imunomoduladora, levou ao desenvolvimento de estudos de relação estrutura-actividade, que por sua vez resultaram na síntese de um análogo sintético, chamado flavopiridol. Apesar da sua actividade inibitória da tirosina quinase, esta revelou-se mais selectiva para as quinases dependentes da cíclica (CDK).

A rohitukina foi a molécula que conduziu à descoberta do modelo farmacóforo de moléculas com actividade inibidora da CDK (41) .

É importante acrescentar que existem também outras moléculas com origem em produtos naturais com actividade ao nível das CDKs, como a Indirubina (extraído de *Polygonum tinctorium* Lour e *Indigofera tinctoria*) (42), as Meridianinas e Variolinas (derivados de inibidores da quinase de invertebrados marinhos *Aplidium meridianum* e *Kirkpatrickia variolosa*, respectivamente) (43).

Moléculas análogas: Flavopiridol (alvocidib) da Sanofi

Mecanismo de acção: O flavopiridol inibe a actividade das quinases dependentes da ciclina (CDK), ao competir com o ATP pelo domínio de ligação da CDK aos nucleótidos. A sua acção leva à interrupção do ciclo celular na fase G1 ou G1/M.

As CDK possuem um papel central na regulação do progressão do ciclo celular e a sua hiperactividade está relacionada com a proliferação de células cancerígenas. De facto, mutações

que levam à hiper actividade das CDK e mutações em proto-oncogenes são encontradas de forma consistente nos genomas de células cancerígenas. O flavopirirdol tem afinidade para a CDK 1, 2, 3, 4, 6, 7 e 9 e apresenta actividade antiproliferativa em vários tumores sólidos, sarcomas, leucemias, linfomas e mieloma múltiplo (43).

Estudos clínicos: O flavopiridil possui 25 estudos clínicos de fase I e 28 estudos clínicos de fase II e foram efectuados mais de 60 estudos clínicos com este fármaco entre 1998 e 2014. A sua actividade *in vitro* foi superior à sua actividade *in vivo* e os estudos clínicos não obtiveram os resultados esperados e nenhum estudo de fase III foi desenvolvido e o desenvolvimento do flavopiridol foi cancelado em 2012. O roscovinite também foi investigada em estudos de fase I e II, sendo que o seu estudo clinico de fase II randomizado no cancro do pulmão não parece ter resultado numa melhoria da sobrevivência livre de progressão (resultados deste estudo não foram publicados). Outros inibidores da CDK foram desenvolvidos como o abemaciclib (com estudos no cancro do pulmão, cancro da mama e pancreático e recentemente a com prioridade na revisão da FDA para o tratamento do cancro avançado da mama), palbociclib (aprovado nos Estados Unidos para o tratamento do cancro da mama avançado ou metastizado, estrogénio positivo e HER2 negativo) e o ribociclib (aprovado nos Estados Unidos para o tratamento do cancro da mama avançado ou metastizado, estrogénio positivo e HER2 negativo) (44).

3.2.6. Triptolide

Descoberta: O triptolide (TP) é um diterpeno triepoxi derivado da uma planta medicinal Chinesa *Tripterygium wilfordii* Hook f. (TWHF). Esta planta é utilizada há séculos na China, Japão e Coreia do Norte. Recentemente, foi comercializado na China em comprimidos para o tratamento de inflamação e doenças auto-imunes. O triptolide é o constituinte mais importante da TWHF e foi extraído e isolado pela primeira vez em 1972 (45). O triptolide é um dos produtos naturais anti-inflamatórios mais potente e de largo espectro alguma vez descoberto. A fraca solubilidade do TP limita a sua aplicação clínica e alguns análogos foram desenvolvidos com o objectivo de aumentar a solubilidade do TP e conferir protecção intelectual.

Moléculas análogas: Minnelide® (desenvolvido pela University of Minnesota e sob patente desta instituição).

Mecanismo de acção: O triptolide actua em concentrações nanomolares e afecta em diversas vias de sinalização celulares, sendo que a principal parece ser a modulação da actividade de transcrição do factor nuclear NF-kappaB. O TP inibe a produção de citocinas, ciclooxigenase, óxido nítrico sinetas, metaloproteínas e factores de transcrição, entre outros. O TP inibe o crescimento tumoral, metástases, induz a morte tumoral directa das células cancerígenas e aumenta a actividade anti tumoral de outros fármacos oncológicos (45). O TP causa apoptose celular e os mecanismos que levam à morte celular dependem do tipo de célula cancerígena. Entre estes estão incluídos a supressão da expressão do gene de fusão

BCR-ABL, a regulação negativa das proteína *heat shock* 70 (Hsp 70), indução da morte celular independente da p53 e dependente do NF- κ B, inibição da transcrição de oncogenes, o aumento do *necrosis factor- α -related apoptosis-inducing ligand* (TRAIL) que é responsável pela morte selectiva de células malignas e ainda inibição do SD-1/CXCR4 que impede a migração de células tumorais para outros locais (46).

Estudos clínicos: Em termos de estudos clínicos existem neste momento dois estudos clínicos com Minnelide[®], um deles de fase II no cancro do pâncreas e outro de fase I em diversos tipos de cancro (gástrico, mama, pâncreas, colo-rectal, tumores sólidos, próstata e estômago) (32).

4. Discussão e Conclusões

Após a revisão dos fármacos de origem vegetal em oncologia aprovados ou em fase de desenvolvimento clínico, é possível concluir que os fármacos de origem vegetal ainda possuem um papel relevante no tratamento oncológico actual e futuro.

Actualmente existem quatro grupos principais de fármacos derivados de plantas a ser utilizados no tratamento do cancro: os alcalóides da vinca, as podofilotoxinas, os taxanos e as camptotecina. Recentemente (2012) a FDA aprovou o uso de um derivado da homoharringtonina, chamado omacetaxina para o tratamento da leucemia mieloide crónica. Este representa um quinto grupo de fármacos de origem vegetal a ser utilizado em Oncologia.

Em termos de fármacos de origem vegetal em desenvolvimento clínico existem também vários fármacos em investigação. A combrestatina está em fase de desenvolvimento avançada, a curcumina possui três estudos de fase III, o resveratrol possui estudos de fase I que já foram completados, o gossypol tem 18 estudos de fase II e a rohitukina conduziu à descoberta do modelo farmacóforo de inibidores da CDK e um análogo do triptolide possui dois estudos em fase I e II.

Em termos de considerações finais, é importante realçar que menos de 10% das espécies de plantas tiveram algum tipo de estudo fitoquímico ou de actividade biológica. Como tal, podemos inferir que muitos outros fármacos com origem em plantas estão por descobrir (47).

Existem, contudo, barreiras à inovação farmacêutica à base de produtos vegetais.

Por um lado, a quantidade existente do produto vegetal e o acesso a esta pode ser difícil, existem dificuldades no rastreio de elevado rendimento (high-throughput screening) devido à complexidade dos extractos vegetais e o desenvolvimento de colecções de plantas é

trabalhoso e caro. Contudo os avanços na síntese de moléculas, em engenharia genética e a melhoria nos métodos de fracionamento estão a permitir ultrapassar algumas destas barreiras (7). Uma outra barreira, pode também ser a falta de patente sobre a molécula activa (como por exemplo o triptolide) em que a indústria farmacêutica não terá interesse em investigar e desenvolver um medicamento sem patente.

Ainda em termos de inovação farmacêutica a partir de plantas, há que considerar que ao isolar um único composto de uma planta, pode não ser possível replicar a acção sinérgica dos vários compostos presentes no produto vegetal. Este aspecto pode ser exemplificado com o resveratrol onde a sua biodisponibilidade é mais elevada quando associado às outras substâncias presentes na uva. Nestas situações, é necessário investigar se é mais eficaz utilizar uma única substância activa, várias ou a planta *per si* (38).

Quando a planta *per si* se revele mais eficaz, deveremos questionar se as legislações actuais estão desenhadas para permitir também o uso eficaz e seguro de produtos naturais em determinadas indicações.

Este tópico poderia ser explorado num próximo projecto de investigação.

6. Referências Bibliográficas

1. Torre La, Siegel RI, Ward Em, Jemal A. Global Cancer Incidence And Mortality Rates And Trends--An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(1):16-27.
2. Organization Wh. Top 10 Causes Of Death: Global Health Observatory ([Http://Www.Who.Int/Gho](http://www.who.int/gho)); 2017 [Available From: [Http://Www.Who.Int/Gho/Mortality_Burden_Disease/Causes_Death/Top_10/En/](http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/causes_death/top_10/en/)].
3. Newman Dj, Cragg Gm. Natural Products As Sources Of New Drugs From 1981 To 2014. *J Nat Prod.* 2016;79(3):629-61.
4. Butler Ms, Robertson Aa, Cooper Ma. Natural Product And Natural Product Derived Drugs In Clinical Trials. *Nat Prod Rep.* 2014;31(11):1612-61.
5. Cragg Gm, Newman Dj. Plants As A Source Of Anti-Cancer Agents. *J Ethnopharmacol.* 2005;100(1-2):72-9.
6. A. Douglas Kinghorn Ejcd, David M. Lucas H. Liva Rakotondraibe, Jimmy Orjala, D. Doel Soejarto Nicholas H. Oberlies, Cedric J. Pearce, Mansukh C. Wani Brent R. Stockwell, Joanna E. Burdette, Steven M. Swanson, James R. Fuchs, Mitchell A. Phelps, Lihui Xu, Xiaoli Zhang And Young Yongchun Shen. Discovery Of Anticancer Agents Of Diverse Natural Origin. *Anticancer Res.* 2016;36(11):5623-37.
7. Xie S, Zhou J. Harnessing Plant Biodiversity For The Discovery Of Novel Anticancer Drugs Targeting Microtubules. *Front Plant Sci.* 2017;8:720.
8. Hugo N. Brandão Jpd, Ricardo D. Couto, Jorge A. P. Nascimento, Hugo N. Brandão. Química E Farmacologia De Quimioterápicos Antineoplásicos Derivados De Plantas. *Química Nova.* 2010;33(6):1359-69.
9. Infarmed. Resumo Das Características Do Medicamento Solblastin® (Vinbastina), Mayne Pharma. Infarmed. [Http://App7.Infarmed.Pt/Infomed/Download_Ficheiro.Php?Med_Id=9184&Tipo_Doc=Rcm2009](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9184&tipo_doc=Rcm2009).
10. Resumo Das Características Do Medicamento Navelbine ® (Vinorelbina), Pierre Fabre [Internet]. 2001 [Cited Setembro 2017]. Available From: [Http://App7.Infarmed.Pt/Infomed/Detalhes.Php?Med_Id=30994&Dci=&Nome_Comer=Tmf2zwxiaw5l&Dosagem=&Cnpem=&Chnm=&Forma_Farmac=&Atc=&Disp=&Estado_Aim=&Pesquisa_Titular=&Cft=&Grupo_Produto=&Pagina=1](http://app7.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=30994&dci=&nome_comer=Tmf2zwxiaw5l&dosagem=&cnpm=&chm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1).
11. Resumo Das Características Do Medicamento Vincristina Teva® (Vincristina), Teva Pharma [Internet]. 2016 [Cited Setembro 2017]. Available From:

[Http://App7.Infarmed.Pt/Infomed/Download_Ficheiro.Php?Med_Id=13506&Tipo_Doc=Rcm](http://App7.Infarmed.Pt/Infomed/Download_Ficheiro.Php?Med_Id=13506&Tipo_Doc=Rcm).

12. Summary Of Product Characteristics Javlor (Vinflunine) [Internet]. 2014 [Cited Setembro 2017]. Available From: [Http://Www.Ema.Europa.Eu/Docs/En_Gb/Document_Library/Epar_-_Product_Information/Human/000983/Wc500039604.Pdf](http://Www.Ema.Europa.Eu/Docs/En_Gb/Document_Library/Epar_-_Product_Information/Human/000983/Wc500039604.Pdf).
13. Wani Mc, Horwitz Sb. Nature As A Remarkable Chemist: A Personal Story Of The Discovery And Development Of Taxol. *Anticancer Drugs*. 2014;25(5):482-7.
14. Summary Of Product Characteristics Abraxane (Paclitaxel) [Internet]. 2016 [Cited Setembro 2017]. Available From: [Http://Www.Ema.Europa.Eu/Docs/En_Gb/Document_Library/Epar_-_Product_Information/Human/000778/Wc500020435.Pdf](http://Www.Ema.Europa.Eu/Docs/En_Gb/Document_Library/Epar_-_Product_Information/Human/000778/Wc500020435.Pdf).
15. Summary Of Product Characteristics Docetaxel Acord® (Docetaxel) [Internet]. 2012 [Cited Setembro 2017]. Available From: [Http://Www.Ema.Europa.Eu/Docs/En_Gb/Document_Library/Epar_-_Product_Information/Human/002539/Wc500128368.Pdf](http://Www.Ema.Europa.Eu/Docs/En_Gb/Document_Library/Epar_-_Product_Information/Human/002539/Wc500128368.Pdf).
16. Summary Of Product Characteristics Jevtana (Cabazitaxel), Sanofi-Aventis [Internet]. 2011 [Cited Setembro 2017]. Available From: [Http://Www.Ema.Europa.Eu/Docs/En_Gb/Document_Library/Epar_-_Product_Information/Human/002018/Wc500104764.Pdf](http://Www.Ema.Europa.Eu/Docs/En_Gb/Document_Library/Epar_-_Product_Information/Human/002018/Wc500104764.Pdf).
17. Martino E, Della Volpe S, Terribile E, Benetti E, Sakaj M, Centamore A, Et Al. The Long Story Of Camptothecin: From Traditional Medicine To Drugs. *Bioorg Med Chem Lett*. 2017;27(4):701-7.
18. Summary Of Product Characteristics Topotecan Actavis (Topotecan) [Internet]. 2009 [Cited Setembro 2017]. Available From: [Http://Www.Ema.Europa.Eu/Ema/Index.Jsp?Curl=Pages/Medicines/Human/Medicines/001031/Human_Med_001096.Jsp&Mid=Wc0b01ac058001d124](http://Www.Ema.Europa.Eu/Ema/Index.Jsp?Curl=Pages/Medicines/Human/Medicines/001031/Human_Med_001096.Jsp&Mid=Wc0b01ac058001d124).
19. Resumo Das Características Do Medicamento Faultenocan® (Irinotecano), Hospira [Internet]. 2013 [Cited Setembro 2017]. Available From: [Http://App7.Infarmed.Pt/Infomed/Download_Ficheiro.Php?Med_Id=36948&Tipo_Doc=Rcm](http://App7.Infarmed.Pt/Infomed/Download_Ficheiro.Php?Med_Id=36948&Tipo_Doc=Rcm).
20. Kim S-Y. A New Paradigm For Cancer Therapeutics Development. *Bmb Reports*. 2010;43(6):383-8.
21. Lü S Wj. Homoharringtonine And Omacetaxine For Myeloid Hematological Malignancies. *J Hematol Oncol*. 2014;Jan 3(7):2.
22. Kantarjian Hm, O'brien S, Cortes J. Homoharringtonine/Omacetaxine Mepesuccinate: The Long And Winding Road To Food And Drug Administration Approval. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13(5):530-3.
23. Wartburg Hfshav. The Chemical And Biological Route From Podophyllotoxin Glucoside To Etoposide: Ninth Cain Memorial Award Lecture. *[Cancer Research]*. 1991;51:5-15.
24. Resumo Das Características Do Medicamento Etoposido Teva (Teva) [Internet]. 2008 [Cited Setembro 2017]. Available From:

[Http://App7.Infarmed.Pt/Infomed/Download_Ficheiro.Php?Med_Id=3188&Tipo_Doc=Rc](http://App7.Infarmed.Pt/Infomed/Download_Ficheiro.Php?Med_Id=3188&Tipo_Doc=Rc)
m.

25. Greene Lm, Meegan Mj, Zisterer Dm. Combretastatins: More Than Just Vascular Targeting Agents? *J Pharmacol Exp Ther*. 2015;355(2):212-27.
26. Chase Dm, Chaplin Dj, Monk Bj. The Development And Use Of Vascular Targeted Therapy In Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol*. 2017;145(2):393-406.
27. Therapeutics M. Product Development 2016 [Available From: [Http://www.mateon.com/product-development/ca4/](http://www.mateon.com/product-development/ca4/)].
28. Hatcher H, Planalp R, Cho J, Torti Fm, Torti Sv. Curcumin: From Ancient Medicine To Current Clinical Trials. *Cell Mol Life Sci*. 2008;65(11):1631-52.
29. Cheng Alh, Chih-Hung & Lin, J.K. & Hsu, Mow & Ho, Yunn-Fang & Shen, T.S. & Ko, J.Y. & Lin, J.T. & Lin, Bor-Ru & Ming-Shiang, W & S Yu, H & Jee, Shiou-Hwa & S Chen, G & M Chen, T & Chen, Chenhaiqi & Lai, Ming-Kuen & Pu, Y.S. & H Pan, M & Wang, Y.J. & Hsieh, C.Y.. Phase I Clinical Trial Of Curcumin, A Chemopreventive Agent, In Patients With High-Risk Or Pre-Malignant Lesions. *Anticancer Research*. 2000;21:2895-900.
30. Dhillon N, Aggarwal Bb, Newman Ra, Wolff Ra, Kunnumakkara Ab, Abbruzzese JI, Et Al. Phase Ii Trial Of Curcumin In Patients With Advanced Pancreatic Cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14(14):4491-9.
31. Kanai M, Yoshimura K, Asada M, Imaizumi A, Suzuki C, Matsumoto S, Et Al. A Phase I/Ii Study Of Gemcitabine-Based Chemotherapy Plus Curcumin For Patients With Gemcitabine-Resistant Pancreatic Cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;68(1):157-64.
32. Clinicaltrials.Gov [Internet]. 2017. Available From: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=&cntry1=&state1=&search=search&type=intr&phase=1&phase=2>.
33. Tian X, Ruan J, Huang J, Fang X, Mao Y, Wang L, Et Al. Gossypol: Phytoalexin Of Cotton. *Sci China Life Sci*. 2016;59(2):122-9.
34. Vela L, Marzo I. Bcl-2 Family Of Proteins As Drug Targets For Cancer Chemotherapy: The Long Way Of Bh3 Mimetics From Bench To Bedside. *Curr Opin Pharmacol*. 2015;23:74-81.
35. Opydo-Chanek M, Gonzalo O, Marzo I. Multifaceted Anticancer Activity Of Bh3 Mimetics: Current Evidence And Future Prospects. *Biochem Pharmacol*. 2017;136:12-23.
36. Zhao R, Zhou S, Xia B, Zhang Cy, Hai P, Zhe H, Et Al. At-101 Enhances Gefitinib Sensitivity In Non-Small Cell Lung Cancer With Egfr T790m Mutations. *Bmc Cancer*. 2016;16:491.
37. Li Pan H-Bc, A. Douglas Kinghorn. Discovery Of New Anticancer Agents From Higher Plants. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2013;4:142-56.
38. Singh Ck, George J, Ahmad N. Resveratrol-Based Combinatorial Strategies For Cancer Management. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1290:113-21.
39. Howells Lm, Berry Dp, Elliott Pj, Jacobson Ew, Hoffmann E, Hegarty B, Et Al. Phase I Randomized, Double-Blind Pilot Study Of Micronized Resveratrol (Srt501) In

Patients With Hepatic Metastases--Safety, Pharmacokinetics, And Pharmacodynamics. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4(9):1419-25.

40. Patel Kr, Brown Va, Jones Dj, Britton Rg, Hemingway D, Miller As, Et Al. Clinical Pharmacology Of Resveratrol And Its Metabolites In Colorectal Cancer Patients. *Cancer Res*. 2010;70(19):7392-9.

41. Varshney S, Shankar K, Beg M, Balaramnavar Vm, Mishra Sk, Jagdale P, Et Al. Rohitukine Inhibits In Vitro Adipogenesis Arresting Mitotic Clonal Expansion And Improves Dyslipidemia In Vivo. *J Lipid Res*. 2014;55(6):1019-32.

42. Suzuki K, Adachi R, Hirayama A, Watanabe H, Otani S, Watanabe Y, Et Al. Indirubin, A Chinese Anti-Leukaemia Drug, Promotes Neutrophilic Differentiation Of Human Myelocytic Leukaemia HL-60 Cells. *Br J Haematol*. 2005;130(5):681-90.

43. Peyressatre M, Prevel C, Pellerano M, Morris Mc. Targeting Cyclin-Dependent Kinases In Human Cancers: From Small Molecules To Peptide Inhibitors. *Cancers (Basel)*. 2015;7(1):179-237.

44. Resources For Information On Approved Drugs [Internet]. 2017. Available From: <https://www.fda.gov/Drugs/Informationondrugs/Approveddrugs/Default.htm>.

45. Xi C, Peng S, Wu Z, Zhou Q, Zhou J. Toxicity Of Triptolide And The Molecular Mechanisms Involved. *Biomed Pharmacother*. 2017;90:531-41.

46. Wong Kf, Yuan Y, Luk Jm. Tripterygium Wilfordii Bioactive Compounds As Anticancer And Anti-Inflammatory Agents. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2012;39(3):311-20.

47. Brandão, Hugo N., David Juceni, Couto, Ricardo D., Nascimento, Jorge A. P., David, David M. Química e Farmacologia De Quimioterápicos Antineoplásicos Derivados De Plantas, *Quim. Nova*, 2010 Vol. 33, No. 6, 1359-1369.